



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Papel de la quinasa p38MAPK como diana
terapéutica en cáncer**

Autor: Irene Román Hortigón

Tutor: Almudena Porras Gallo

Convocatoria: Junio

Contenido

Resumen.....	3
Introducción y antecedentes.....	3
1. Familia de las MAPKs.....	3
2. p38 MAPKs.....	5
3. Cáncer.....	6
4. Progresión tumoral y generación metastásica.....	8
5. Latencia tumoral “ <i>Tumor Dormancy</i> ”.....	9
Objetivos.....	9
Palabras claves.....	9
Metodología.....	9
Resultados y discusión.....	10
1. Caracterización del papel de p38 α MAPK en cáncer.....	10
2. Función de p38 MAPK en la latencia tumoral.....	13
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17

Abreviaturas

MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos.

ERK: quinasa regulada por señales extracelulares.

JNK: quinasa Jun N-terminal.

GDP: guanósín difosfato.

GTP: guanósín trifosfato.

GAP: proteína aceleradora de la actividad GTPasa

EMT: transición epitelio-mesénquima.

qPCR: reacción en cadena de la polimerasa.

DTC: células diseminadas del tumor.

ECM: matriz extracelular.

MMP: metaloproteínas de matriz extracelular.

uPAR: receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa.

HEp3: cáncer metastásico de células epidermoides.

T-HEp3: células cancerosas del carcinoma metastásico epidermoide.

D-HEp3: células cancerosas latentes del carcinoma metastático epidermoide.

RESUMEN

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) participan en los sistemas de transducción de señales. Entre éstas, la subfamilia de las p38 MAPKs juega un papel muy importante en la respuesta a señales de estrés celular, citoquinas inflamatorias y otros estímulos. En el cáncer, encontramos proteínas, producto de la expresión de oncogenes, que gobiernan las rutas de señalización celular, cuya desregulación, a cualquier nivel, puede provocar una proliferación descontrolada. En este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica, en la cual, se estudió la relación entre p38 y el cáncer, concretamente, su actividad dual en distintos tipos de tumores y su participación en la generación de la metástasis, incluida la inducción del estado de latencia de las células tumorales diseminadas. Se concluyó que p38 es una diana terapéutica potencial en el tratamiento del cáncer, pues en función de la inhibición o activación de su actividad se podría reducir la progresión de diferentes tipos de cáncer.

INTRODUCCIÓN

1. Familia de las MAPKs

Los organismos han desarrollado mecanismos de comunicación complejos para coordinar las funciones de las células de un tejido con las de otro, las de las células del mismo tejido y, de manera fundamental, para ajustar el funcionamiento del organismo con respecto a las condiciones ambientales externas. Por lo tanto, los mecanismos de comunicación son circuitos de información manejada y transmitida por moléculas, con el objetivo final de producir cambios en el metabolismo acordes con el estímulo desencadenante de tal respuesta. Estos sistemas celulares de producción, reconocimiento, transmisión y procesamiento de una señal extracelular son los llamados sistemas de transducción de señales.

Las cascadas de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son componentes frecuentes en la transducción de señales de células eucariotas. Su principal función consiste en transducir los estímulos extracelulares, reconocidos por los receptores de la célula, a un gran número de moléculas diana que, en relevo, integran respuestas intracelulares altamente específicas al estímulo inicial ⁽¹⁾. Así,

las MAPKs regulan procesos de mitosis, cambios en los patrones de expresión génica, movimiento, metabolismo y muerte celular programada, lo que permite a las

células sobrevivir, proliferar, inducir apoptosis, interaccionar con múltiples tipos celulares, etc. Todos estos procesos están implicados en el correcto desarrollo del organismo, así como en su homeostasis, con implicaciones en cáncer y su terapia ⁽²⁾.

Cada subfamilia de MAPKs se activa mediante las cascadas de MAP quinasas que están integradas por tres elementos consecutivos: MAP3K (quinasa de la quinasa de la MAP quinasa), MAP2K (quinasa de la MAP quinasa) y MAPK (MAP quinasa); su secuencia indica el orden en el que los componentes se van activando consecutivamente mediante reacciones de fosforilación.

Las MAP3K no se encuentran asociadas directamente con el receptor de membrana, necesitan activarse por componentes intermediarios cuya actividad si puede depender de él ⁽¹⁾, de manera que las MAP3K son proteínas que, a menudo, se activan por fosforilación o por interacción directa con proteínas de unión a GTP (como la familia Ras/Rho) en respuesta a estímulos extracelulares. Las MAP3K, así activadas, fosforilan los residuos de Serina (Ser)/Treonina (Thr) catalíticos de las MAP2K. MAP2K estimula la fosforilación y activación de las MAPK mediante la fosforilación dual en residuos de treonina y tirosina (motivo Thr-x-Tyr). Una vez activadas, las MAPKs pueden activar directamente a aquellas proteínas que contengan residuos, de serina o treonina adyacentes a prolina, susceptibles de fosforilación y regiones denominadas sitios de acoplamiento ⁽²⁾. La fosforilación del sustrato puede efectuarse tanto en el citoplasma como en el núcleo, pues muchas de sus moléculas diana son factores o correguladores transcripcionales ⁽¹⁾. La duración y la intensidad con la que se activa la ruta va a depender de la compartimentación subcelular de las distintas moléculas implicadas en la ruta y de la activación de fosfatasas que silencian la ruta cuando es necesario. En respuesta a estos estímulos pueden activarse, entre otros, subfamilias de MAPKs tales como: quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK- *Extracellular Regulated Kinases*), JNKs (*Jun N-terminal Kinases*) y quinasas activada por mitógenos p38 (p38 MAPKs- *Mitogen Activated Protein Kinases*)⁽²⁾.

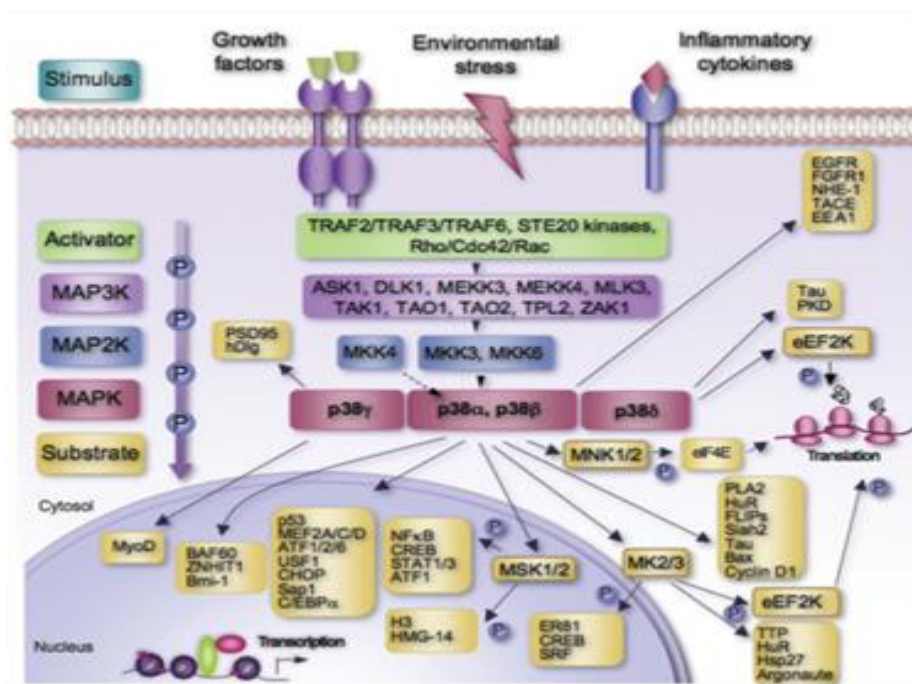


Figura 1. Familia de las MAPKs ⁽²¹⁾

Diferentes estímulos, tales como factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias o señales de estrés extracelulares pueden activar las cascadas de MAP quinasas. La secuencia MAP3K, MAP2K, MAPK, indica el orden en el que los componentes se van activando consecutivamente mediante reacciones de fosforilación. Se muestran proteínas quinasas, sustratos citosólicos factores de transcripción y remodeladores de cromatina.

La subfamilia ERK 1/2 desempeña, principalmente, su papel en la proliferación y la diferenciación celular. Sin embargo, JNKs y p38 MAPKs están implicadas, principalmente, en respuesta al estrés celular y supervivencia celular ⁽¹⁾.

2. p38 MAPKs

Las p38 MAPK integran la información procedente del exterior celular y permiten a la célula elaborar una respuesta apropiada al estímulo. Esta subfamilia de MAPKs juega un papel muy importante en la respuesta a señales de estrés celular, citoquinas inflamatorias y otros estímulos, de manera que intervienen en numerosos procesos celulares.

Existen cuatro isoformas de p38 MAPKs, las cuales constituyen la familia p38 MAPKs: p38α (MAPK14), p38β (MAPK11), p38γ (MAPK12), p38δ (MAPK4 o MAPK13). Las cuatro p38 MAPKs son codificadas por diferentes genes y se expresan en diferentes tejidos. p38α se expresa ubicuamente y en mayor nivel que el

resto p38MAPKs, de hecho la mayoría de las funciones de p38 MAPKs descritas se refieren a p38 α .

p38 α está codificada por el gen MAPK14. Más de 100 proteínas pueden ser directamente fosforiladas por p38 α y una gran proporción están involucradas en la regulación de expresión de genes. Además, p38 α puede controlar la producción, a diferentes niveles, de señales moleculares extracelulares como citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento ⁽³⁾.

3. Cáncer

Las células tumorales se caracterizan por procesos de proliferación incontrolada, con una velocidad de división generalmente más rápida que la de las células normales de las que proceden. Esta es una característica propia de células poco diferenciadas, consistente con la observación experimental de que los procesos de diferenciación están anulados o reducidos significativamente en las células tumorales. Otros mecanismos celulares afectados negativamente en células cancerosas, y por ello responsables también del fenotipo tumoral, incluyen defectos en el control del ciclo celular y de la capacidad de las células de llevar a cabo el denominado suicidio celular programado, o apoptosis.

La caracterización bioquímica y funcional de las proteínas producto de oncogenes y genes supresores, llevada a cabo por múltiples laboratorios durante los últimos 20 años, ha permitido constatar que su potencial tumorigénico se basa en que todas ellas codifican componentes celulares que gobiernan las rutas de señalización celular, cuya desregulación, a cualquier nivel, puede provocar una proliferación descontrolada y, eventualmente, el desarrollo tumoral. Así, muchas de estas oncoproteínas son versiones alteradas de factores de crecimiento o de sus receptores, lo que implica que la regulación del comportamiento celular se realiza ya desde las etapas más tempranas de los procesos de señalización. El hecho de que un gran número de estas proteínas sean proteínas quinasas enfatiza la importancia de los procesos de fosforilación en la regulación de la función proteica y el control de la proliferación celular. Los estudios del Proyecto del Genoma Humano han revelado que, de los aproximadamente 32.000 genes identificados, un 20% codifican proteínas involucradas en los procesos de transducción de señales,

incluyendo receptores tirosina quinasa, subunidades de proteínas G y enzimas generadores de señales.

Desde el punto de vista de la oncogénesis, determinadas clases de proteínas y de rutas de señalización parecen ser más frecuentemente mutadas que otras. El cáncer es el resultado de una acumulación aditiva y sucesiva de mutaciones en proto-oncogenes y genes supresores de tumores que afectan al crecimiento celular, a la diferenciación y a la supervivencia. Los estudios iniciales identificaron estos genes y sus funciones como partícipes de rutas específicas de señalización, contribuyendo cada una de estas rutas al fenotipo final del cáncer ⁽⁷⁾. Por ejemplo, las proteínas Ras pertenecen a la familia de proteínas G pequeñas, las cuales actúan como interruptores moleculares y requieren el intercambio de moléculas de GDP-GTP para variar su actividad biológica. En función del nucleótido unido, estas proteínas ciclan entre un estado inactivo, unidas a GDP, y un estado activado, al intercambiar el GDP por GTP, lo que dará lugar a la activación de rutas de transducción. Mediante este mecanismo de alternador molecular, las proteínas Ras regulan un amplio espectro de funciones celulares esenciales, entre las que se encuentran la supervivencia, proliferación y diferenciación. En condiciones normales, el ciclo activación-desactivación está íntimamente controlado por, al menos, dos tipos de proteínas: factores intercambiadores de nucleótidos de Guanina (GEF), que catalizan el intercambio GDP a GTP, y proteínas GAPs (*GTPase activating proteins*) potenciadoras de la actividad GTPasa de Ras. En el caso de las proteínas Ras oncogénicas, estas portan mutaciones, que suprimen su sensibilidad hacia las GAPs, manteniéndolas siempre unidas a GTP y, por tanto, constantemente activadas ⁽²³⁾. La proteína p53 participa en el control del destino de las células dañadas. La p53 desempeña un papel crucial en la detección de mutaciones en el DNA, y a continuación, promueve la reparación del DNA o bien activa la vía apoptótica conduciendo a la muerte celular. Los genes que codifican proteínas que reparan el DNA son frecuentemente denominados genes supresores de tumores. Cuando existen mutaciones en estos genes el tumor se desarrolla con una incidencia mayor. Con todo ello, la tumorigénesis se entiende como un proceso gradual y progresivo de cambios fisiológicos (resultantes de alteraciones genéticas) ⁽⁷⁾.

4. **Progresión tumoral y generación de metástasis**

A pesar de los avances clínicos oncológicos la generación de metástasis continúa siendo la mayor complicación de los procesos tumorales. La metástasis se puede definir como la capacidad que tienen las células malignas de abandonar el tumor primario, migrar e invadir otros tejidos alejados, proliferando y dando lugar a tumores secundarios. La diseminación metastásica es un evento clave en la historia natural del cáncer, ya que ella transforma una enfermedad circunscrita y potencialmente curable por un tratamiento local, en una enfermedad generalizada cuyo tratamiento es sistémico ⁽⁵⁾.

De manera simplificada, la metástasis sigue una secuencia de eventos que, de manera conjunta, permiten que tenga lugar un proceso metastásico: invasión local, intravasación, diseminación y supervivencia en la circulación, adherencia en distintos puntos, extravasación y colonización de órganos. Un pequeño porcentaje de células malignas consiguen finalizar la cascada de eventos metastásicos e iniciar un proceso tumoral en otra parte del organismo.

Esta diseminación es posible gracias a múltiples factores, entre los que destacan, la pérdida de cohesión entre las células del tejido tumoral, formación de nuevos vasos sanguíneos, resistencia a “anoikis” (muerte inducida por falta de anclaje) y la posterior implantación de células tumorales en un sitio heterotípico. Un microambiente permisivo es necesario para la implantación de las células tumorales en órganos diana tales como hígado, pulmón y médula ósea. Este ambiente especial, que favorece la metástasis, suministra un estroma, sistemas adhesivos, factores de crecimiento y vascularización. Es importante señalar que la adquisición de la capacidad metastásica es precedida de cambios genéticos que hacen posible la adaptación de las células malignas a un nuevo microambiente ⁽⁵⁾.

Diferentes estudios determinaron que la activación de p38 MAPKs contribuye a que tenga lugar el proceso EMT (*Transición Epitelio-Mesenquima*) en el tumor primario. Durante este proceso, las células epiteliales pierden sus características y adquieren propiedades mesenquimales: pérdida de adhesión celular, aumento en movilidad e invasividad, resistencia a apoptosis y cambios morfológicos. Por otro lado, la inhibición de p38 MAPKs se ha relacionado con la resistencia a anoikis ⁽¹²⁾.

5. Latencia tumoral “*Tumor Dormancy*”

Los esfuerzos en el estudio del tratamiento de la metástasis se centran en el hecho de que las células tumorales diseminadas pueden mantenerse en un periodo de latencia durante años, incluso décadas. Este periodo de latencia permite, a las células diseminadas del tumor (DTCs) o micrometástasis, evadir tratamientos farmacológicos y permanecer inalteradas tras la resección del tumor primario. El periodo de latencia de células tumorales, es la detención del crecimiento, lo cual puede tener lugar durante la formación del tumor primario o tras la diseminación de las células cancerosas a otros órganos.

En el proceso metastásico las DTCs detienen su crecimiento y entran en un periodo de quiescencia celular. Probablemente, la detención del ciclo celular entre la fase G0 y G1 sea la responsable del periodo de latencia celular. La detención del ciclo celular tiene lugar como respuesta a la presencia de mitógenos, factores de estrés celular y otros factores presentes, en el órgano donde se hospedan las DTCs, que no les aporta, a las DTCs, un ambiente favorable para la proliferación ⁽⁸⁾. La inducción del periodo de latencia de las células tumorales diseminadas se ha asociado con una alta actividad de p38 MAPKs en combinación con la baja actividad de la vía ERKs ⁽¹²⁾.

OBJETIVOS

Los objetivos específicos de este trabajo son:

1. Caracterización del papel de p38 α MAPK en cáncer.
2. Función de p38 MAPK en la latencia tumoral.

PALABRAS CLAVES

MAPK, p-38 MAPK, cáncer, cascadas de señalización, metástasis, latencia tumoral (*Tumor Dormancy*), células escamosas.

METODOLOGÍA

Este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica realizada, principalmente, a través de artículos procedentes de los buscadores: PubMed, Scienci Direct, Search Medica, SciELO. La búsqueda de los artículos a partir de los cuales se ha sacado la información, se ha realizado principalmente mediante las palabras clave mencionadas, en lengua inglesa, anteponiendo aquellos con fechas más actuales. Se usaron, además, 26 artículos de revistas científicas, además de otras páginas de información como la del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) y monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Caracterización del papel de p38 α MAPK en cáncer

Existe evidencia científica referente a que la isoforma p38 α presenta una actividad supresora de tumores. Sin embargo, recientes estudios indican que p38 α también tiene una función protumorigénica, ya que, p38 α puede facilitar la supervivencia y la proliferación de células cancerosas contribuyendo al progreso del tumor. Además, la activación de p38 α también permite que las células cancerosas sobrevivan a algunos tratamientos quimioterapéuticos. Por todo ello, la inhibición de p38 α presenta un enorme interés terapéutico⁽³⁾. Dicha dualidad de p38 α está presente en numerosos tipos de cáncer.

En el cáncer de mama, altos niveles de p38 fosforilado y activado debido a la ausencia de actividad de Wip-1 (fosfatasa que desfosforila a p38 en la ruta de señalización) en ratones, da lugar a la inhibición de la tumorigénesis,. En la tumorigénesis, la inhibición farmacológica de p38 MAPK, con SB203580, impide la aparición de los efectos generados como consecuencia de la deficiencia de Wip-1. Sin embargo, el tratamiento con el inhibidor de p38, LY2228820, reduce el crecimiento de tumores en xenotrasplantes de líneas celulares de cáncer de mama humanas. Además, la inhibición química de p38, con PH797804, inhibe el progeso tumoral inducido por la expresión de la proteína middle T del poliomavirus (PyMT), proteína transmembrana que mimetiza la actividad de un receptor de factor de crecimiento activado, en ratones.

En colon, p38 α regula la homeostasis intestinal y la integridad del epitelio. La regulación negativa de p38 α , en las células epiteliales intestinales sanas, incrementa la proliferación celular, reduce la cantidad de mucus producido por células de globet

(células glandulares) y afecta a la función barrera del epitelio. Como consecuencia, ratones con déficit de p38 α presentan células del epitelio intestinal más susceptibles de sufrir colitis asociada al cáncer de colon. Por el contrario, una regulación negativa de p38 α en células tumorales de cáncer de colon o la inhibición farmacológica de p38 α , por PH797804, reduce la carga tumoral en ratones.

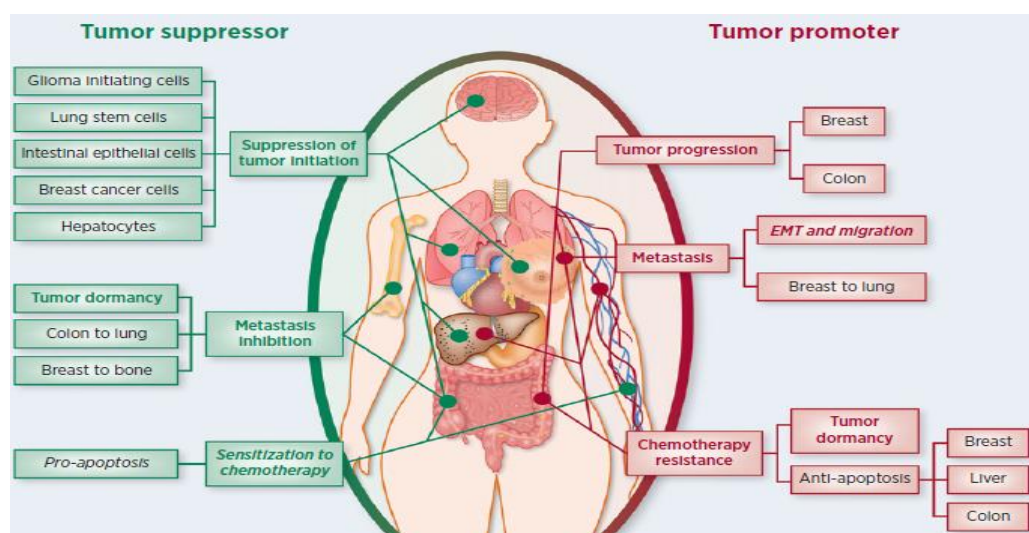


Figura 2. Papel de p38 α “*in vivo*” en la tumorigénesis ⁽³⁾

Como supresor de tumores (verde) p38 α tiene un papel fundamental, ya que participa en procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis. Pero p38 α también puede actuar como promotor de tumores (rojo), pues facilita la supervivencia de células tumorales y su diseminación.

p38 α regula la migración de numerosos tipos de células, incluidas las cancerosas, tanto en la participación en la conversión de las células epiteliales en células mesenquimales, como en los procesos de intravasación o colonización de distintos órganos.

Numerosos estudios han asociado la actividad de p38 MAPK con la regulación del proceso de EMT ⁽¹²⁾. Un tumor sólido primario está constituido por células cohesivas, por lo que la pérdida de adhesión celular es una etapa necesaria en el proceso de migración celular ⁽⁵⁾. p38 MAPK está implicado en la fosforilación de Twist1 en el residuo de ser⁶⁸. Twist1 es un factor de transcripción implicado en la inducción de EMT, concretamente, en la represión de E-cadherina⁽¹²⁾, la cual, es una glicoproteína transmembrana responsable de las uniones célula-célula que forma parte de una familia de moléculas denominadas moléculas de adhesión celular (CAM-Cell Adhesión Molecules)⁽⁵⁾. La fosforilación de Twist1 mejora su estabilidad y actividad,

luego se promueve la capacidad de migración y, por tanto, de invasión del tejido mamario. La hipoxia es un inductor importante de EMT. p38 α es capaz de activar a HIF-1 α (factor 1 α inducido por hipoxia), un potente activador de reguladores transcripcionales de factores de crecimiento y de citoquinas como VEGF y TGF β . Además, HIF-1 α es un activador directo de los factores de transcripción represores de E-cadherina como Twist y Snail⁽¹²⁾.

La entrada de las células tumorales a la circulación linfática y sanguínea se lleva a cabo mediante la invasión previa de los tejidos que rodean al tumor primario. Uno de los acontecimientos clave en la malignización del tumor es la degradación de la matriz extracelular (ECM). Las células neoplásicas deben degradar los distintos componentes de la matriz, en la que están embebidas, para favorecer el progreso del tumor y poder invadir el tejido. Igualmente, la degradación de la ECM es fundamental para la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos a partir de la red sanguínea preexistente). La ECM está formada por distintos componentes: proteoglicanos y glucosaminoglicanos, proteínas estructurales (como el colágeno y la elastina), y proteínas de adhesión (como la fibronectina y la laminina). Tal variedad de componentes requieren toda una familia de enzimas líticas para su degradación, como son las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP), endopeptidasas dependientes de zinc. Se ha demostrado que la expresión de MMP-1, MMP-2, MMP9 Y MMP13 esta mediada por p38 α en líneas celulares de vejiga, mama, hígado, queratinocitos y próstata procedentes de tumores humanos^(13,14). Se comprobó que si se inhibe p38 α , química o biológicamente, el resultado es la inhibición de la invasión celular⁽¹²⁾.

Las células normales, epiteliales y endoteliales, cuando pierden contacto con las proteínas de la matriz extracelular, activan una forma de apoptosis denominada “anoikis”. Se piensa que la supervivencia de las células tumorales circulantes es debida a una resistencia al fenómeno anoikis⁽⁵⁾. Se ha demostrado que la inhibición química de p38 α y p38 β induce la resistencia al fenómeno anoikis en células cancerosas del tejido mamario. Por otro lado, la inducción de anoikis por la activación p38 α ha sido propuesta como posible terapia anticancerígena en las células escamosas de cáncer de cabeza y cuello⁽¹²⁾.

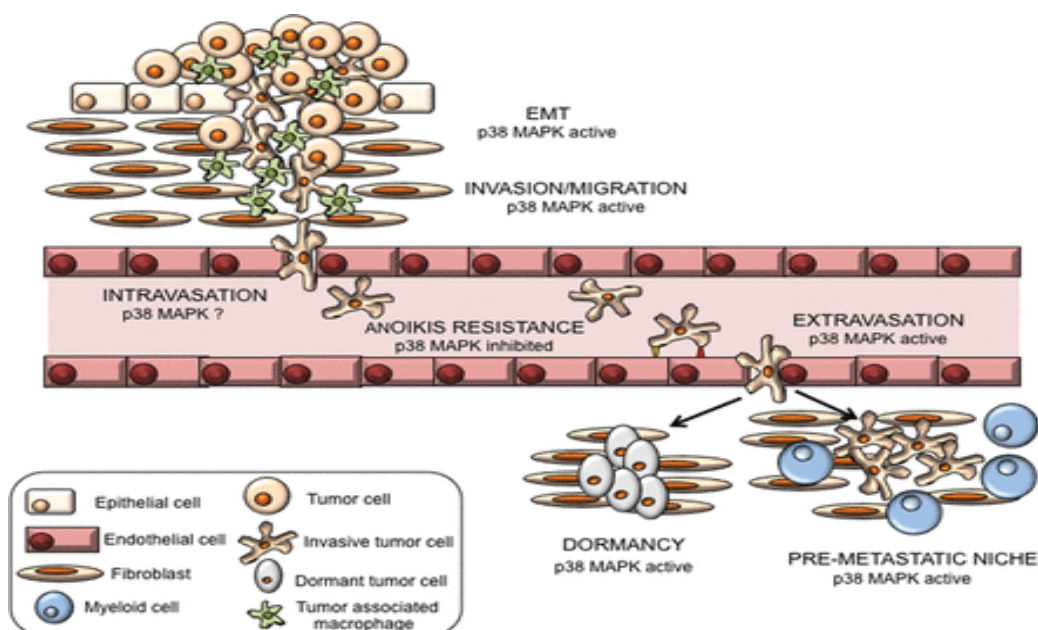


Figura 3. Papel de p38 MAPKs en metástasis ⁽¹²⁾.

p38 MAPKs activado participa en procesos EMT en el tumor primario y proporciona a las células cancerosas la capacidad de invasión, intravasación y extravasación. La inhibición de p38 MAPKs ha sido asociada a la resistencia a anoikis permitiendo la supervivencia de las células tumorales. Las células tumorales diseminadas pueden entrar en estado de latencia debido a una elevada actividad de p38 MAPK en combinación con una baja actividad de ERK $\frac{1}{2}$.

Para que las células tumorales migratorias puedan adherirse al tejido de un nuevo órgano es necesario, en primer lugar, que exista una disminución mecánica del flujo sanguíneo, dentro de un capilar específico, que permita a las células tumorales establecer contacto directo con el sustrato: las células endoteliales y la membrana basal subyacente ⁽⁵⁾. p38 MAPKs también regula el proceso de extravasación. De hecho, la adhesión de las células tumorales de colon a las células endoteliales, mediante E-selectina, da lugar a la activación de p38 MAPKs, tanto en las células tumorales como en las células endoteliales sanas. La activación de p38 MAPKs induce la formación de fibras de estrés, las cuales juegan un papel importante en la contractibilidad celular, que proporciona a las células funciones tales como de adhesión celular, migración y morfogénesis. Esta remodelación endotelial permite la extravasación ⁽¹²⁾ de las células tumorales hacia el nuevo órgano, el cual colonizará.

2. Función de p38 MAPK en la latencia tumoral

En líneas celulares procedentes de pacientes con cáncer de mama y cáncer de células epidermoides de cabeza y cuello, se determinó que los procesos de proliferación y

latencia celular estaban regulados por el balance de actividad entre las ERKs y p38 MAPKs⁽³⁾.

La activación constante de ERK permite la transición sucesiva de las fases G0-G1-S del ciclo celular y por tanto que tenga lugar la división las células tumorales, ya que, la subfamilia de MAPKs, ERKs, esta involucrada en los procesos de proliferación celular. Cuando la actividad de p38 MAPKs es mayor respecto a la actividad de ERKs se induce el arresto de las células tumorales en la fase G0/G1 y por tanto se detiene el proceso de división y se inicia el estado de latencia celular.

El balance entre los niveles de ERK/p38 es regulado por la expresión del activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) mediada por su receptor (uPAR), el cual resulta en la degradación de fibrina y otros componentes de la matriz extracelular, así como en la activación de MMPs, factores de crecimiento latentes y la proteólisis de glicoproteínas de membrana. Diferentes estudios analíticos determinaron que los niveles de ERKs fosforilados disminuyen cuando disminuyen los niveles de expresión de uPAR, sin embargo, los niveles de p38 fosforilados no parecieron verse alterados.

Cuando tiene lugar una regulación negativa de uPAR y la actividad de ERK disminuye, p38 comienza a activarse dando lugar a un balance positivo de p38 respecto a ERK, lo cual da lugar al bloqueo de la proliferación celular al inducirse el estado de latencia⁽²⁵⁾. Este hecho, se confirma con estudios en los que se muestra que la inhibición genética o farmacológica de p38 MAPKs, in vivo, provoca la interrupción del periodo de latencia de las células tumorales reestableciendo el crecimiento del tumor⁽¹¹⁾.

El cáncer epidermoide, comienza en las células escamosas. Las células escamosas se encuentran en el tejido que forma la superficie de la piel, revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y el revestimiento de los aparatos respiratorios y digestivos. La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello, ano, cuello uterino y vagina son carcinomas epidermoides. También se denomina carcinoma de células escamosas. En el cáncer metastásico de células epidermoide (HEp3) se diferencian dos tipos de células: células cancerosas del carcinoma escamoso metastásico (T-HEp3), dichas células están activadas, y células cancerosas latentes del carcinoma escamoso metastásico (D-HEp3).

Mediante herramientas computacionales se identificaron factores de transcripción (TFs) que regulaban el periodo de latencia de las células en el HEP3. Debido a la activación de p38 se inducía la expresión de los factores de transcripción p53 y BHLHB3 y, a su vez, se producía la inhibición de c-Jun y FoxM1. Debido a ello, las células tumorales entraban en estado de latencia. Por otro lado, la regulación negativa de p53 o BHLHB3 interrumpía el estado latente de las células cancerosas, mientras que, la regulación negativa de c-Jun y FoxM1 favorecía la inducción del estado de latencia en dichas células.

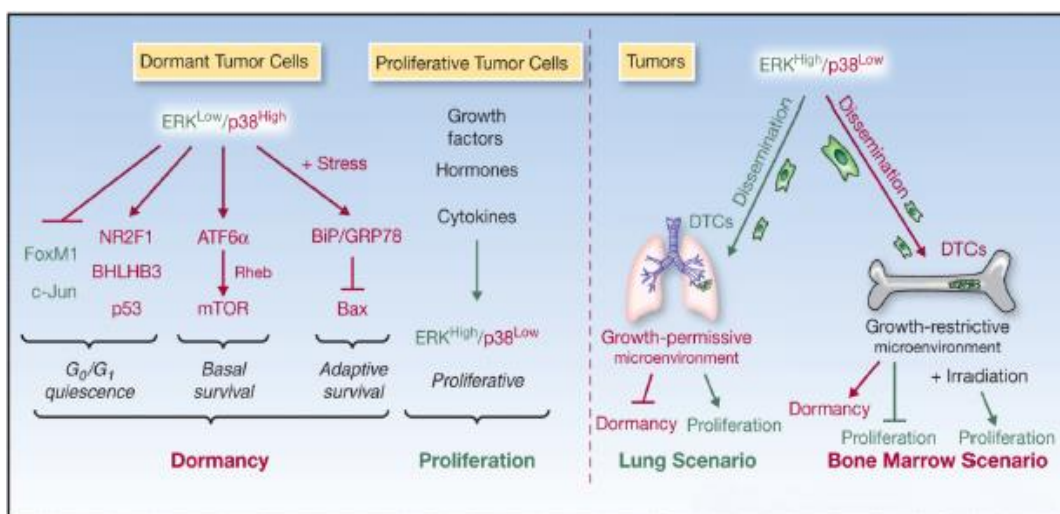


Figura 5. Papel de p38α y ERK 1/2 en la inducción del estado de latencia en las células tumorales ⁽¹¹⁾.

Una alta actividad de p38α y la baja actividad de ERK 1/2 ($ERK^{Low}/p38^{High}$) induce la parada del ciclo celular en la fase G_0/G_1 . ($ERK^{Low}/p38^{High}$) lo que da lugar a una regulación positiva de p53, NR2F1 y BHLHB3 y, además, una regulación negativa de FOXM1 y c-Jun. Estas señales son requeridas por las células de D-HEP3 para entrar y mantenerse en el estado de latencia.

En las células D-HEP3 y T-HEP3, BHLHB3 es inducido por p38. La inhibición de p38, mediante tratamientos con SB203580, reduce la expresión de BHLHB3 en las células D-HEP3, donde la activación de p38 es mayor respecto a las células T-HEP3. Además, se observó que la expresión del mRNA de BHLHB3 en las T-HEP3, es menor que en las D-HEP3, las cuales se encuentran en estado de latencia. Por otro lado, la inhibición de MEK, el activador de ERK, que está activado en mayor medida en las T-HEP3, estimula la expresión del mRNA de BHLHB3 en las células D-HEP3, y en menor medida en las T-HEP3. Por lo tanto, BHLHB3 es requerido por las células D-HEP3 para mantener su estado de latencia.

También, se determinó que la inhibición de la expresión de FoxM1 y c-Jun por p38 estaba ligado a la latencia de las células D-HEP3. De hecho, los análisis mediante

qPCR revelaron que la expresión de c-Jun era más elevada en células T-HEp3 que en D-HEp3, ya que p38 está activado en mayor medida en las D-HEp3 e inhibe a c-Jun. Se comprobó que su silenciamiento utilizando un siRNA (ARN de interferencia) específico para la expresión de c-Jun era suficiente para provocar una fuerte inhibición de la proliferación de las células T-HEp3.

La expresión de FoxM1 también se encuentra reprimida por la activación de p38, por lo que la inhibición de p38 por SB203580, aumenta los niveles de mRNA de FoxM1 en las células D-HEp3. Además, la inhibición de la expresión de FoxM1 utilizando un siRNA disminuyó el crecimiento de las células T-HEp3. Por ello, se concluyó que tanto FoxM1 como c-Jun son importantes promotores del crecimiento tumoral en las células HEp3⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIONES

- p38 α presenta un papel muy importante durante el desarrollo del cáncer. En función del tipo de cáncer y de su estadio, p38 α puede actuar como promotor o supresor del tumor.
- p38 promueve la generación de metástasis, dado que favorece la migración e invasión de las células tumorales a través de diferentes mecanismos.
- Altos niveles de la actividad de p38 MAPKs respecto a las ERKs inducen un estado de latencia en células tumorales diseminadas. En la mayoría de los casos, el estado de latencia permite a las células sobrevivir a los tratamientos quimioterapéuticos. Posteriormente, las DTCs pueden re-activarse y desarrollar un segundo tumor cuando el microambiente que les rodea vuelve a ser favorable.

Por todo ello, numerosos proyectos de investigación se centran en las diferentes funciones que presenta p38. Esta subfamilia de MAPKs interacciona con distintas vías de transducción de señales y regula la expresión de numerosos factores de transcripción, así como de otras proteínas, involucrados en el inicio y progreso tumoral, incluida la inducción del estado de latencia. Por tanto, es una diana terapéutica potencial en cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mariana Sucedo García, Marina Gavilanes Ruiz. Las MAP cinasas: elementos de señalización en la defensa de las plantas contra patógenos. REB. 2005. 24(1). pp: 4-11. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/01/e_4_11_MARIANA_SAUCEDO_GARCIA\[1\].pdf](http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/01/e_4_11_MARIANA_SAUCEDO_GARCIA[1].pdf)
2. A S Salinas-Sánchez, J M Giménez-Bachs, L Serrano-Oviedo, S Nam Cha, R Sánchez-Prieto. Papel de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) en el carcinoma de células renales esporádico. Actas Urol Esp. 2012. 36(2). pp: 99-103. Disponible en: <http://www.aeu.es/actas/v36n02/ACURO-354.pdf>
3. Ana Igea, Angel R Nebreda. The stress kinase p38 α as a Target for cancer therapy. Cancer Res. 2015 Oct. 75(19). pp: 3997-4002.
4. María Soledad Sosa, Paloma Bragado, Julio A Aguirre-Ghiso. Mechanisms of disseminated cancer cells dormancy: an awakening field. Nat Rev Cancer. 2014 Sep. 14(9). pp: 611-622; doi:10.1038/nrc3793
5. Francisco Arvelo, Marie-France Poupon. Aspectos moleculares y celulares de la metástasis cancerosa. Acta científica venezolana. 2001. 52. pp: 304-312. Disponible en: <http://ceupromed.ucol.mx/morfo/articulos/articulos/200135am1.pdf>
6. Linda S Steelman, William H Chappell, Stephen L Abrams, C Ruth Kempf, Jacquelyn Long, Piotr Laidler, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer aging. Aging (Albany NY). 2011 Mar. 3(3). pp: 192-222. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3091517/>
7. Centro de investigación del cáncer, Instituto de biología molecular y celular del cáncer. Disponible en: <http://www.cicancer.org/es/el-cncer-como-resultado-de-alteraciones-de-senalizacion-celular>
8. A López-Muñiz, J C Gutiérrez, C García-Fernández, A Herrero. Valor pronóstico de los marcadores tumorales de proliferación celular y angiogénesis

en los oligodendrogliomas. Oncología (Barc.). 2004 May. 27(5). Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000500003

9. Denis M Schewe, Julio A Aguirre-Ghiso. ATF6 α -Rheb-mTOR signaling promotes survival of dormant tumor cells *in vivo*. PNAS. 2008 July. 105(30). pp: 10519-10524
10. Alejandro P Adam, Ajish George, Denis Schewe, Paloma Bragado, Bibiana V Iglesias, Aparna C Ranganathan, et al. Computational identification of a p38^{SAPK} regulated transcription factor network required for tumor cell quiescence. Cancer Res. 2009 July. 69(14). pp: 5664-5672. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3820.
11. María Soledad Sosa, Álvaro Avivar-Valderas, Paloma Bragado, Huel-Chi Wen, Julio A Aguirre-Guiso. ERK1/2 and p38 α/β signalling in tumor cell quiescence: opportunities to control dormant residual disease. Clin Cancer Res. Author manuscript. 2012 Sep. 17(18). pp: 5850-5857. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2574.
12. Ivan del Barco Barrantes, Angel R Nebreda. Roles of p38 MAPKs in invasion and metastasis. Biochem. Soc. Trans. 2012. 40. pp: 79-84; doi: 10.1042/BST20110676
13. María Cascales Angosto, Juan Ángel Álvarez-Gómez. Metaloproteinasas, matriz celular y cáncer. An. R. Acad. Nac. Farm. 2010. 76(1). pp: 59-84.
14. Beatriz Martínez Poveda. Metaloproteinasas de la matriz extracelular como dianas antineoplásicas. Disponible en:<http://www.encuentros.uma.es/encuentros108/mmps.htm>
15. Ricardo M Biondi, Angel R Nebreda. Signalling specificity of Ser/Thr protein kinases through docking-site-mediated interactions. Biochem. J. 2003. 372. pp: 1-13. Disponible en: <http://www.biochemj.org/content/ppbiochemj/372/1/1.full.pdf>
16. Mary Osisami, Evan T Keller. Mechanisms of metastatic tumor dormancy. J Clin Med. 2013 Sep. 2(3). pp: 136-150. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470233/>

17. Yu E, Ahn YS, Jang SJ, Kim MJ, Yoon HS, Gong G, Choi J. Overexpression of the wip1 gene abrogates the p38 MAPK/p53/Wip1 pathways and silences p16 expression in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Mar. 101(3). pp: 269-78. Disponible en: [Overexpression of the wip1 gene abrogates the p38 MAPK/p53/Wip1 pathway and silences p16 expression in human breast cancers](#)
18. Julio A Aguirr-Ghiso, David Liu, Andrea Mignatti, Katherine Kovalski, Liliana Ossowski. Urokinase Receptor and Fibronectin Regulate the ERK^{MAPK} to p38^{MAPK} activity ratios that determine carcinoma cell proliferation or dormancy in vivo. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32272/>
19. Carlos Eduardo Pinzón, MD, Martha Lucía Serrano, PhD, María Carolina Sanabria. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3k/Akt) en humanos. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia).* 2009 may-ago. 7(2). pp: 47-66. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v7n2/v7n2a7.pdf>
20. Antonio Santos García, M. Mar Abad Hernandez, Emilio Fonseca Sánchez, Juan Jesús Cruz Hernandez, Agustín Bullón Sopelana. Expresión proteica de p53 y proliferación celular en leucoplasias orales. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472005000100001
21. Ana Cuadrado, Angel R Nebreda. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem. J.* 2010. 429. pp: 403-417. doi: 10.1042/BJ20100323
22. Xinbing Sui, Na Kong, Li Ye, Weidong Han, Jichun Zhou, Qin Zhang, et al. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents. *Cancer Letter.* Elsevier Ireland Ltd. *Cancer letter* 344. 2014. pp: 174-179.
23. Monografía de la real academia nacional de farmacia. La ruta RAS-ERK como diana antitumoral. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/812/782>
24. Cell Biology Program, Sloan-Kattering Institute for Cancer Research and Metastasis Research Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation. *Cell.* 2013 Nov.

155(4). pp: 750-64. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354734/pdf/nihms666054.pdf>

25. Julio A Aguirre-Ghiso, Yeriel Estrada, David Liu, Liliana Ossowski. ERK^{MAPK} activity as a determinant of tumor growth and dormancy; regulation by p38^{SAPK}. Cancer Research. 2003 Apr. 63. pp: 1634-1695. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/63/7/1684.full.pdf>
26. Jilio A Aguirre-Ghiso, David Liu, Andrea Mignatti, Katherine Kovalski, Liliana Ossowski. Urokinase receptor and fibronectin regulate the ERK^{MAPK} to p38^{MAPK} activity ratios that determine carcinoma cell proliferation or dormancy in vivo. Molecular Biology of the cell. 2001 apr. 12. pp: 863-879. Disponible en: <http://www.molbiolcell.org/content/12/4/863.full.pdf+html>